

· 综述 ·

# 骨重塑在关节假体松动作用的研究进展

丛晔昊, 孙水\*

(山东第一医科大学附属山东省立医院骨关节科, 山东济南 250021)

**摘要:** 假体无菌性松动 (aseptic loosening, AL) 是人工关节置换术后主要的临床并发症。目前认为其生物学方面的发病机制主要是人工关节在长期的机械力和生物作用下产生磨损碎片, 这些碎片通过诱导巨噬细胞功能的改变调节骨-假体界面免疫环境; 此外, 磨损颗粒和炎症细胞因子通过刺激成骨细胞、破骨细胞以及它们的前体细胞调节骨重塑的过程, 最终导致骨吸收的增加和 AL 的发生。本文针对此问题进行文献综述, 为临床医师提供参考。

**关键词:** 关节置换术, 骨重塑, 无菌性松动, 炎症, 假体周围骨溶解

**中图分类号:** R681.57      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1005-8478 (2023) 07-0639-05

**Research progress in the role of bone remodeling on aseptic loosening of prosthesis // CONG Ye-hao, SUN Shui. Department of Joint Surgery and Orthopedics, Shandong Provincial Hospital, Shandong First Medical University, Jinan 250021, China**

**Abstract:** Aseptic loosening (AL) is the main clinical complication of artificial joint replacement. Currently, it is believed that the main mechanism of the AL is related to the wear debris produced by the prosthetic components with the long-term mechanical and biological effects, which regulate the immune environment of the bone-implant interface by inducing the change of the function of macrophages. In addition, wear debris and inflammatory cytokines regulate the process of bone remodeling by stimulating osteoblasts, osteoclasts, and their precursors, ultimately leading to increased bone resorption and the occurrence of AL. In this paper, literature review is conducted to provide reference for clinicians.

**Key words:** arthroplasty, bone remodeling, aseptic loosening, inflammation, periprosthetic osteolysis

人工关节置换术已经广泛地应用在对终末期关节炎的治疗中。无菌性松动 (aseptic loosening, AL) 是关节置换术后主要的长期并发症之一, 并且在限制假体生存率方面具有重要作用<sup>[1]</sup>。骨重塑是由成骨细胞和破骨细胞相互平衡的动态过程, 当这种稳态被破坏的时候会发生严重的代谢性骨紊乱<sup>[2]</sup>。目前认为, 关节置换术失败的主要原因之一是人工关节在长期的机械力和生物作用下产生磨损碎片<sup>[3]</sup>。本文对 AL 发病机制的相关内容进行综述, 突出介绍了假体磨损颗粒对骨重塑的调节作用。

## 1 无菌性松动概述

AL 可以简单地定义为假体组件在无感染的情况下发生固定失效, 它的发生可能是由于初始固定不充分, 随着时间推移发生的由机械导致的固定损耗, 或者由假体周围骨吸收增加导致的生物固定损耗。患者

通常表现为受累关节疼痛, 在站立或负重时关节疼痛加重<sup>[4]</sup>。

假体松动是非常复杂的过程, 涉及许多力学和生物学方面的内容, 主要的生物学因素包括细胞对磨损颗粒的生物反应<sup>[5, 6]</sup>; 很多研究已经确定磨损颗粒可以促进巨噬细胞产生炎症细胞因子, 这些细胞因子进一步调节成骨细胞和破骨细胞的增殖、分化以及功能<sup>[3]</sup>; 与此相一致的是 AL 的主要病理特征是发生在骨-假体界面的慢性炎症, 同时伴有周围骨质的骨吸收<sup>[3, 7]</sup>。尤为重要的是粘附内毒素的磨损颗粒具有更高的生物活性, 并且研究发现内毒素的污染在没有任何临床或微生物感染迹象的情况下也可以存在于假体周围组织中<sup>[8, 9]</sup>。所以在缺乏临床感染证据的患者体内, 内毒素仍然可能在发病机制中具有重要的作用。磨损颗粒的生物活性受到多种因素的影响, 如材料的物理和化学性质, 包括尺寸、形态和浓度<sup>[10]</sup>。由细胞与多种细胞因子构成的互相作用网络在发病机制中

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2023.07.12

作者简介: 丛晔昊, 硕士研究生, 研究方向: 骨科学, (电话)13869232913, (电子信箱)congryehao@126.com

\* 通信作者: 孙水, (电子信箱)sunshui@sdfmu.edu.cn

的作用，见图 1。

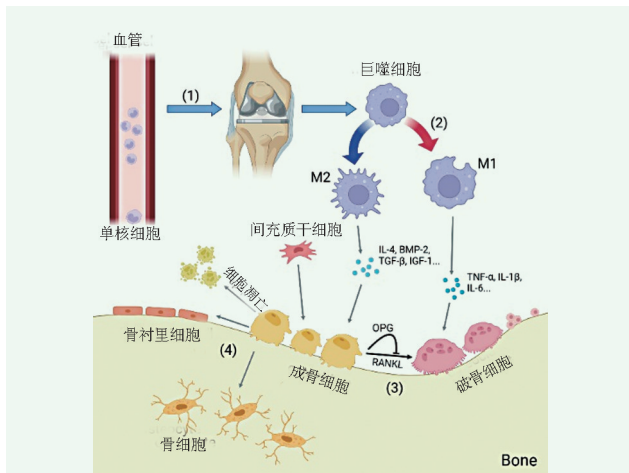


图 1 炎症反应与骨重塑示意图 (1) 循环血液中的单核细胞迁移到假体周围组织分化为巨噬细胞；(2) 巨噬细胞在局部信号诱导下极化为 M1 或 M2 表型，它们分别产生不同的细胞因子；(3) 巨噬细胞来源的破骨细胞和间充质干细胞来源的成骨细胞参与骨重塑；(5) 成骨细胞最终凋亡或分化为骨衬里细胞或骨细胞

## 2 发病机制

### 2.1 破骨细胞

破骨细胞是在骨表面或骨表面附近具有吸收骨功能的独特细胞，起源于骨髓来源的单核/巨噬细胞。破骨细胞的形成是个复杂的过程，包括增殖、分化、细胞融合和多核化。主要的破骨因子是由成骨细胞和骨细胞分泌的核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand, RANKL)。RANKL 与其在破骨前体细胞上的受体结合，激活肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TNF receptor associated factor 6, TRAF6) 以及级联信号事件，包括 MAPK、PI3K/AKT 和 NF- $\kappa$ B 信号通路等，随后通过在下游的关键转录因子调控破骨相关基因的表达，如抗酒石酸酸性磷酸酶、组织蛋白酶 K 和基质金属蛋白酶。作为 RANKL 的竞争性抑制剂，骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 主要由成骨细胞产生，它可以强烈地抑制破骨细胞分化。RANKL/OPG 比值对破骨前体细胞的分化有重要的调节作用，决定了骨吸收的数量和骨重塑动力学<sup>[11]</sup>。

在 AL 发生的过程中，破骨细胞的形成受到多种因素的调节。一方面，钛颗粒可以诱导强大的局部炎症反应，并间接导致 RANKL/OPG 比例增加，从而促进破骨细胞的形成和功能<sup>[12]</sup>。另一方面，磨损颗粒可以直接刺激破骨细胞和破骨前体细胞，通过细胞

内的信号转导调控破骨相关基因的表达<sup>[13]</sup>。信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 蛋白与破骨细胞的形成密切相关；抑制 STAT3 可以抑制 RANKL 介导的破骨细胞形成、融合和骨吸收<sup>[14]</sup>。研究发现，聚乙烯颗粒可以在巨噬细胞中上调 STAT1 和 STAT3 的磷酸化，促进巨噬细胞介导的炎症反应和破骨细胞形成<sup>[15]</sup>。在骨溶解动物模型中，钛颗粒可以诱导 STAT3 的表达和 RANKL 的产生，并刺激破骨细胞形成<sup>[16]</sup>。此外，聚乙烯颗粒可以通过增加破骨细胞内活性氧的产生促进破骨细胞分化和骨吸收，体内实验同样证实氧化应激可能与 AL 相关<sup>[17, 18]</sup>。

### 2.2 成骨细胞

成骨细胞是骨髓间充质干细胞来源的骨形成细胞。它可以通过产生两种必要的细胞因子，RANKL 和巨噬细胞集落刺激因子，调节破骨细胞的分化和功能<sup>[19]</sup>。成骨细胞系祖细胞经历 3 个发育阶段，包括细胞增殖、细胞外基质的分泌和成熟及基质矿化。最后，成熟的成骨细胞发生凋亡，形成骨衬里细胞或逐渐融入骨基质，成为终分化的骨细胞<sup>[20]</sup>。成骨细胞的形成受多种信号的调控，包括 Wnt、骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP)、转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 等。其中 Wnt 信号通路在促进成骨细胞的增殖、分化等过程中起着关键作用<sup>[20]</sup>。

多种材料的磨损颗粒 (如聚乙烯、钴铬、钛、钛合金) 对成骨细胞具有调节作用<sup>[21]</sup>。新一代陶瓷复合材料产生的陶瓷碎片以剂量依赖性的方式显著抑制成骨细胞分化和生物矿化，并促进炎症细胞因子的释放<sup>[22]</sup>。研究发现在置入钛颗粒的小鼠颅骨中炎症反应加剧，同时成骨相关的活动受到抑制，包括细胞外基质的矿化和成骨相关基因的转录。除了抑制成骨细胞分化，钛合金颗粒还可以通过内质网应激反应促进小鼠成骨细胞凋亡，这可能是由于金属磨损碎片可以在成骨细胞内增加活性氧的生成，导致内质网应激、线粒体功能障碍和下游级联反应<sup>[23, 24]</sup>。除了磨损颗粒，可溶性钴离子和镍离子同样可以在成骨细胞中抑制 OPG 的合成，增加 RANKL、白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和 IL-8 的产生。研究表明，金属离子可以比金属颗粒更早地干预炎症反应<sup>[25]</sup>。体内实验的研究发现，在假体失效的小鼠模型中钴离子可以通过调节成骨前体细胞的分化和功能，进而促进破骨细胞形成和骨吸收<sup>[26]</sup>。

体外实验已经揭示了磨损颗粒对成骨前体细胞作

用的部分机制,一方面,钛颗粒在成骨前体细胞中抑制 Wnt 和 BMP 信号通路的基础活性;另一方面,颗粒可以诱导 MAPKs (ERK、JNK) 级联和 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活<sup>[27]</sup>。研究发现 Wnt/ $\beta$ -catenin 在磨损颗粒诱导的骨溶解中发挥重要作用;钛颗粒通过抑制  $\beta$ -catenin 的表达进而抑制成骨细胞的形成,最后导致骨吸收的增加<sup>[28]</sup>。另有研究还发现,钛颗粒通过 GSK-3 $\beta$  的去磷酸化并增加  $\beta$ -catenin 的降解,减少  $\beta$ -catenin 从细胞质向细胞核的转位,最终抑制成骨相关基因的表达和骨形成<sup>[29]</sup>。Smad 蛋白与骨形成密切相关,它是 TGF- $\beta$  通路和 BMP 通路的关键中间介质,BMP/Smad 信号通路也介导了磨损颗粒对成骨细胞的作用<sup>[22, 30]</sup>。

### 2.3 骨细胞

骨细胞是由成熟的、产生基质的成骨细胞分化而来,并通过分泌蛋白参与骨重塑过程,包括硬化蛋白和 RANKL<sup>[31]</sup>。骨细胞通过包括 RANKL/OPG 轴和 Sost/Dkk1/Wnt 轴等不同的信号分子与破骨细胞和成骨细胞通信<sup>[31]</sup>。最近发现,多种材料的碎片都能刺激骨细胞调节的破骨细胞形成、骨细胞的骨溶解和凋亡,如传统聚乙烯、高交联聚乙烯、钛合金和钴铬钼合金<sup>[32]</sup>。SOST 基因合成的硬化蛋白是骨细胞的标志物<sup>[31]</sup>。研究发现 SOST 基因的表达减少可以通过激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,进而促进成骨细胞的形成并且缓解钛颗粒诱导的骨丢失,提示成骨细胞的 SOST 基因在骨溶解的发生过程中对细胞分化起到一定的作用<sup>[33]</sup>。此外,硬化蛋白是 Wnt 信号的旁分泌调节因子以及成骨细胞和破骨细胞活性的调节因子,可以调节骨形成和骨吸收<sup>[34]</sup>。研究发现,钛颗粒可以显著提高 SOST 在小鼠骨样细胞中的表达,并增加炎性细胞因子和连接蛋白 43 的表达,最终导致骨细胞的凋亡。而沉默 SOST 可缓解钛颗粒对 CX43 的诱导作用,进而通过减少细胞与细胞之间的直接接触,缓解金属颗粒对成骨细胞分化的抑制作用<sup>[35]</sup>。聚乙烯颗粒可刺激小鼠颅骨中 SOST、DKK1、RANKL 基因的表达,最终导致小鼠颅骨骨吸收的增加<sup>[36]</sup>。

### 2.4 间充质干细胞

间充质干细胞是具有向成骨细胞分化能力的多能干细胞,研究发现钛颗粒以剂量依赖性抑制间充质干细胞向成骨细胞分化,并降低碱性磷酸酶活性<sup>[37]</sup>。同样,二氧化钛颗粒对间充质干细胞的生存能力、粘附、迁移、增殖和分化具有尺寸依赖性和剂量依赖性的抑制作用<sup>[38]</sup>。脂多糖处理的间充质干细胞可以产生更多的肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ ,

TNF- $\alpha$ )、IL-1 $\beta$  和 RANKL<sup>[39]</sup>。最近的研究发现钛合金颗粒在体外对骨髓起源的间充质干细胞向成骨分化具有浓度依赖性的双向调控作用,并且这种调控与 Wnt 信号通路有关<sup>[40]</sup>。因此,不同的磨损颗粒对间充质干细胞的作用仍需进一步研究。

### 2.5 巨噬细胞

单核/巨噬细胞最初来源于骨髓中的祖细胞,随后进入外周血液循环。在对局部炎症反应作出响应的过程中,循环的单核细胞进入局部组织,在微生物产物或细胞因子的刺激下,它们进一步分化为巨噬细胞。巨噬细胞可以对局部环境中的信号作出反应并发生极化,改变自身的表型,两种主要的表型包括经典激活的巨噬细胞 (classically activated macrophages, M1) 和交替激活的巨噬细胞 (alternatively activated macrophages, M2)。在炎症发展的过程中,巨噬细胞的极化处于动态平衡的状态中。简言之, M1 巨噬细胞具有促炎的功能, M2 巨噬细胞具有抗炎的功能<sup>[41]</sup>。

巨噬细胞对骨-假体界面微环境的调节作用与自身的极化状态相关。例如,磨损颗粒通过诱导巨噬细胞向 M1 极化进而导致骨形成受到抑制,而抗炎的 M2 巨噬细胞可以创造有利于骨整合的免疫调节环境<sup>[42, 43]</sup>。受到磨损颗粒刺激的巨噬细胞极化为 M1 表型并释放炎性细胞因子,例如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ ,既可以诱导慢性炎症反应,也可以间接抑制成骨细胞的分化和促进破骨细胞的形成<sup>[44]</sup>。尽管 TNF- $\alpha$  对破骨细胞分化的确切作用尚不清楚,但 TNF- $\alpha$  可以通过激活 NF- $\kappa$ B 信号通路和增加转录因子的核易位,进而上调炎性细胞因子靶基因的表达和促进破骨细胞分化<sup>[45]</sup>。有趣的是,经 LPS (lipopolysaccharide) /TLR4 (toll-like receptor 4) 信号通路分泌的 TNF- $\alpha$  可调控 LPS 诱导的破骨细胞形成。TNF- $\alpha$  的这种分泌方式似乎可以独立于 RANKL 并作为一种自分泌/旁分泌因子在诱导破骨细胞形成中发挥作用,这可能是炎性细胞因子诱导破骨细胞形成的另一种机制<sup>[46]</sup>。此外,炎性细胞因子可以通过上调 RANKL 的表达调节骨重塑的作用受到抗炎细胞因子的拮抗作用,如 IL-4 和 IL-13<sup>[47]</sup>。在巨噬细胞和间充质干细胞的共培养中发现钛颗粒可以增加 M1 极化和炎性细胞因子的表达,并减少成骨相关蛋白的表达和抑制成骨细胞的功能<sup>[42]</sup>。抗炎的 M2 巨噬细胞具有相反的作用,它们可以刺激成骨前体细胞的分化和活化,并增强成骨细胞的矿化功能,这可能是因为 M2 巨噬细胞通过分泌 BMP-2、TGF- $\beta$  和胰岛素样生长因子诱

导成骨细胞分化所致<sup>[48]</sup>。

### 3 结 论

AL 的生物学发病机制主要包括骨-假体界面周围的慢性炎症和骨重塑的失调。破骨细胞的功能主要是骨吸收,成骨细胞的功能主要是骨形成,磨损碎片对骨重塑相关的细胞具有刺激作用。颗粒、酶以及多种细胞因子共同作用,通过调节细胞的增殖、分化、功能和凋亡,最终导致了骨重塑的失衡与 AL 的发生。本研究认为缓解炎症反应和抑制骨吸收是治疗 AL 关键。

### 参考文献

- [1] Tarazi JM, Chen Z, Scuderi GR, et al. The epidemiology of revision total knee arthroplasty [J]. *J Knee Surg*, 2021, 34 (13): 1396-1401.
- [2] Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation [J]. *Nature*, 2003, 423 (6937): 337-342.
- [3] Goodman SB, Gallo J. Periprosthetic osteolysis: mechanisms, prevention and treatment [J]. *J Clin Med*, 2019, 8 (12): 2091.
- [4] Anil U, Singh V, Schwarzkopf R. Diagnosis and detection of subtle aseptic loosening in total hip arthroplasty [J]. *J Arthroplasty*, 2022, 37 (8): 1494-1500.
- [5] 王来潮, 宋科官. 磨损颗粒诱导假体无菌性松动的研究现状 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2013, 21 (18): 1837-1840.
- [6] 尤田, 查振刚. 人工髋关节置换术后假体无菌性松动的机制及预防的研究现状 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2011, 19 (24): 2061-2064.
- [7] 侯开宇, 王宇飞, 陆晓涛, 等. 巨噬细胞炎症蛋白 2 及其受体在假体无菌性松动周围组织及外周血中的表达及临床意义 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2015, 23 (13): 1222-1226.
- [8] Bechtel CP, Gebhart JJ, Tatro JM, et al. Particle-induced osteolysis is mediated by tirap/mal in vitro and in vivo: dependence on adherent pathogen-associated molecular patterns [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2016, 98 (4): 285-294.
- [9] Wasko MK, Goodman SB. Emperor's new clothes: is particle disease really infected particle disease [J]. *J Orthop Res*, 2016, 34 (9): 1497-1504.
- [10] Li C, Jiang C, Peng M, et al. Proinflammatory and osteolysis-inducing effects of 3D printing Ti6Al4V particles in vitro and in vivo [J]. *RSC Adv*, 2018, 8 (4): 2229-2239.
- [11] Boyce BF. Advances in the regulation of osteoclasts and osteoclast functions [J]. *J Dent Res*, 2013, 92 (10): 860-867.
- [12] Wang Q, Ge G, Liang X, et al. Punicalagin ameliorates wear-particle-induced inflammatory bone destruction by bi-directional regulation of osteoblastic formation and osteoclastic resorption [J]. *Biomater Sci*, 2020, 8 (18): 5157-5171.
- [13] Liu Y, Song FM, Ma ST, et al. Vaccarin prevents titanium particle-induced osteolysis and inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis by blocking NF- $\kappa$ B and MAPK signaling pathways [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (8): 13832-13842.
- [14] Hu J, Li X, Chen Y, et al. The protective effect of WKYMVm peptide on inflammatory osteolysis through regulating NF- $\kappa$ B and CD9/gp130/STAT3 signalling pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24 (2): 1893-1905.
- [15] Jiang J, Jia T, Gong W, et al. Macrophage polarization in IL-10 treatment of particle-induced inflammation and osteolysis [J]. *Am J Pathol*, 2016, 186 (1): 57-66.
- [16] Deng Z, Zhang R, Li M, et al. STAT3/IL-6 dependent induction of inflammatory response in osteoblast and osteoclast formation in nanoscale wear particle-induced aseptic prosthesis loosening [J]. *Biomater Sci*, 2021, 9 (4): 1291-1300.
- [17] Li X, Lu Y, Li J, et al. Photoluminescent carbon dots (PCDs) from sour apple: a biocompatible nanomaterial for preventing UHMWPE wear-particle induced osteolysis via modulating Chemerin/ChemR23 and SIRT1 signaling pathway and its bioimaging application [J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20 (1): 301.
- [18] Wang W, Liang X, Liu X, et al. NOX4 blockade suppresses titanium nanoparticle-induced bone destruction via activation of the Nrf2 signaling pathway [J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20 (1): 241.
- [19] Udagawa N, Koide M, Nakamura M, et al. Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways [J]. *J Bone Miner Metab*, 2021, 39 (1): 19-26.
- [20] Amarasekara DS, Kim S and Rho J. Regulation of osteoblast differentiation by cytokine networks [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (6): 2851.
- [21] Lohmann CH, Schwartz Z, Köster G, et al. Phagocytosis of wear debris by osteoblasts affects differentiation and local factor production in a manner dependent on particle composition [J]. *Biomaterials*, 2000, 21 (6): 551-561.
- [22] Sun GJ, Yang SF, Ti YF, et al. Influence of ceramic debris on osteoblast behaviors: an in vivo study [J]. *Orthop Surg*, 2019, 11 (5): 770-776.
- [23] 刘国印, 徐院生, 蒋文丽, 等. 磨损微粒引起的成骨细胞内质网应激反应在骨溶解中的作用及机制研究 [J]. *中国骨伤*, 2020, 33 (12): 1148-1156.
- [24] Yang F, Tang J, Dai K, et al. Metallic wear debris collected from patients induces apoptosis in rat primary osteoblasts via reactive oxygen species-mediated mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19 (3): 1629-1637.
- [25] Jonitz-Heincke A, Sellin ML, Seyfarth A, et al. Analysis of cellular activity short-term exposure to cobalt and chromium ions in mature human osteoblasts [J]. *Materials (Basel)*, 2019, 12 (17): 2771.
- [26] Yang S, Zhang K, Jiang J, et al. Particulate and ion forms of cobalt-chromium challenged preosteoblasts promote osteoclastogenesis and osteolysis in a murine model of prosthesis failure [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2019, 107 (1): 187-194.
- [27] Nam JS, Sharma AR, Jagga S, et al. Suppression of osteogenic ac-

- tivity by regulation of WNT and BMP signaling during titanium particle induced osteolysis [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2017, 105 (3) : 912-926.
- [28] Chen X, Sun S, Geng T, et al. Resveratrol reduces the progression of titanium particle-induced osteolysis via the Wnt/beta-catenin signaling pathway in vivo and in vitro [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22 (4) : 1119.
- [29] Gu Y, Wang Z, Shi J, et al. Titanium particle-induced osteogenic inhibition and bone destruction are mediated by the GSK-3beta/beta-catenin signal pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8 (6) : e2878.
- [30] Zou ML, Chen ZH, Teng YY, et al. The smad dependent TGF-beta and BMP signaling pathway in bone remodeling and therapies [J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8 : 593310.
- [31] Robling AG, Bonewald LF. The osteocyte: new insights [J]. *Annu Rev Physiol*, 2020, 82 : 485-506.
- [32] Ormsby RT, Solomon LB, Yang D, et al. Osteocytes respond to particles of clinically-relevant conventional and cross-linked polyethylene and metal alloys by up-regulation of resorptive and inflammatory pathways [J]. *Acta Biomater*, 2019, 87 : 296-306.
- [33] Zhang ZH, Jia XY, Fang JY, et al. Reduction of SOST gene promotes bone formation through the Wnt/beta-catenin signalling pathway and compensates particle-induced osteolysis [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24 (7) : 4233-4244.
- [34] Wang JS, Mazur CM, Wein MN. Sclerostin and osteocalcin: candidate bone-produced hormones [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12 : 584147.
- [35] Chai H, Zhang ZH, Fang JY, et al. Osteocytic cells exposed to titanium particles increase sclerostin expression and inhibit osteoblastic cell differentiation mostly via direct cell-to-cell contact [J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26 (15) : 4371-4385.
- [36] Yan Z, Zhu S, Tian X, et al. Metformin protects bone mass in ultra-high-molecular-weight polyethylene particle-induced osteolysis by regulating osteocyte secretion [J]. *J Bone Miner Metab*, 2019, 37 (3) : 399-410.
- [37] Jiang Y, Jia T, Gong W, et al. Titanium particle-challenged osteoblasts promote osteoclastogenesis and osteolysis in a murine model of periprosthetic osteolysis [J]. *Acta Biomater*, 2013, 9 (7) : 7564-7572.
- [38] Hou Y, Cai K, Li J, et al. Effects of titanium nanoparticles on adhesion, migration, proliferation, and differentiation of mesenchymal stem cells [J]. *Int J Nanomedicine*, 2013, 8 : 3619-3630.
- [39] Yu X, Quan J, Long W, et al. LL-37 inhibits LPS-induced inflammation and stimulates the osteogenic differentiation of BMSCs via P2X7 receptor and MAPK signaling pathway [J]. *Exp Cell Res*, 2018, 372 (2) : 178-187.
- [40] Hong H, Xu G, Deng H, et al. Concentration-dependent regulation of TiAl(6)V(4) Particles on the osteogenesis potential of human bone marrow mesenchymal stem cells [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2020, 195 (2) : 445-453.
- [41] Funes SC, Rios M, Escobar-Vera J, et al. Implications of macrophage polarization in autoimmunity [J]. *Immunology*, 2018, 154 (2) : 186-195.
- [42] Zhu K, Yang C, Dai H, et al. Crocin inhibits titanium particle-induced inflammation and promotes osteogenesis by regulating macrophage polarization [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 76 : 105865.
- [43] Liu W, Li J, Cheng M, et al. Zinc-modified sulfonated polyetheretherketone surface with immunomodulatory function for guiding cell fate and bone regeneration [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2018, 5 (10) : 1800749.
- [44] Pajarinen J, Lin T, Nabeshima A, et al. Interleukin-4 repairs wear particle induced osteolysis by modulating macrophage polarization and bone turnover [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2021, 109 (8) : 1512-1520.
- [45] Luo G, Li F, Li X, et al. TNF-alpha and RANKL promote osteoclastogenesis by upregulating RANK via the NF-kappaB pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17 (5) : 6605-6611.
- [46] Alqranei MS, Senbanjo LT, Aljohani H, et al. Lipopolysaccharide-TLR-4 axis regulates osteoclastogenesis independent of RANKL/RANK signaling [J]. *BMC Immunol*, 2021, 22 (1) : 23
- [47] Souza PP, Lerner UH. The role of cytokines in inflammatory bone loss [J]. *Immunol Invest*, 2013, 42 (7) : 555-622.
- [48] Gong L, Zhao Y, Zhang Y, et al. The macrophage polarization regulates MSC osteoblast differentiation in vitro [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2016, 46 (1) : 65-71.

(收稿:2022-12-14 修回:2023-03-13)  
(同行评议专家:苑振峰 马文谱)  
(本文编辑:宁桦)